Münster.1929 № 37 Phil. Dis

Pharmaz. Chemie

Beiträge zur Kenntnis der Berberisalkaloide. Die Konstitution des Berbamins

Alfredo C. Santos
aus Santo Tomas, Philippinen

1929

Pharmaz. Chemie

Beiträge zur Kenntnis der Berberisalkaloide. Die Konstitution des Berbamins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

vorgelegt von

Alfredo C. Santos
aus Santo Tomas, Philippinen

Münster i. W.
Westfälische Vereinsdruckerei vormals Coppenrathsche Buchdruckerei
1 9 2 9.

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juni 1929.

Dekan: Herr Prof. Dr. Münscher.
Referent: Herr Prof. Dr. F. von Bruchhausen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Frau gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555425_0053

Theoretischer Teil.

Das Berbamin kommt neben Berberin und Oxyacanthin in Berberis vulgaris vor. Obwohl das Berberin in seiner Konstitution aufgeklärt ist, weiß man über die Konstitution seiner Nebenalkaloide noch sehr wenig.

Das Berbamin wurde von O. Hesse [1]) im Jahre 1886 in den Berberiswurzeln entdeckt und auch von ihm benannt. Es wird im allgemeinen angenommen, daß Alkaloide, die in denselben Pflanzen vorkommen, auch chemisch nahe verwandt sind. Es würde pflanzenbiologisch sehr interessant sein festzustellen, ob Berbamin auch dieselben Bausteine wie Berberin besitzt. Bis jetzt ist nur das Oxyacanthin von E. Späth [2]) und Gadamer [3]) etwas näher bearbeitet worden. Da das Berbamin in geringerer Menge als Oxyacanthin in den Berberiswurzeln vorkommt und seine Isolierung gewisse Schwierigkeiten macht, hat man bisher von einer weiteren Bearbeitung Abstand genommen.

Die Bearbeitung vorstehenden Themas erhielt ich von meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geh. Rat Prof. Gadamer und durfte sie nach seinem Hinscheiden bei Herrn Prof. F. v. Bruchhausen in Münster weiterführen.

Hesse stellte für das Berbamin die empirische Formel $C_{18}H_{19}O_3N$ auf, welche später von Pommerehne [4]) durch die Analyse des Chlorhydrats und Chloroplatinats bestätigt wurde. Aus Mangel an Material mußte sich Pommerehne auf die Analysen dieser Salze beschränken und von der Analyse der freien Base Abstand nehmen.

Beim Oxyacanthin konnten nun Späth und auch Gadamer feststellen, daß diese Summenformel nicht den Tatsachen gerecht wird. Die Methoxylbestimmungen ergaben Werte, die nur auf 1,5 OCH_3 Gruppen schließen lassen durften. Daher nahmen beide Forscher ein ungefähr doppeltes Molekulargewicht an und zwar stellte Späth die Summenformel

---

[1]) B. 19, 3190 (1886). — [2]) B. 58, 1172 (1925). — [3]) Archiv. d. Pharm. 264, 193 (1926). [4]) Archiv. d. Pharm. 233, 127 (1895).

$C_{37}H_{40}O_6N_2$ auf, während Gadamer auf Grund zahlreichen Analysen die Formel $C_{38}H_{42}O_6N_2$ für wahrscheinlicher hielt.

Da eine nahe Verwandtschaft zwischen Oxyacanthin und Berbamin nicht übersehen werden konnte, so ließen die ähnlichen Werte der Methoxylbestimmungen, die Pommerehne ausgeführt hatte, auch beim Berbamin auf ein ungefähr doppeltes Molekulargewicht schließen. Die Ergebnisse der Molekulargewichtbestimmung konnten diese Annahme voll und ganz bestätigen. Da fernerhin zahlreiche von Berbamin ausgeführte Analysen vollständige Übereinstimmung mit den Werten, die man beim Oxyacanthin erhielt, zeigten, darf man wohl annehmen, daß das Berbamin doch wohl eine ziemlich weitgehende konstitutionelle Ähnlichkeit mit dem Oxyacanthin besitzt. Es konnte aber aus dem Analysenmaterial nicht einwandfrei festgestellt werden, ob entsprechend dem Oxyacanthin, dem Berbamin die Summenformel $C_{37}H_{40}O_6N_2$ oder $C_{38}H_{42}O_6N_2$ zukommt. Da eine Festlegung der empirischen Formel auf analytischem Wege nicht möglich erscheint, wurde an die Konstitutionsaufklärung des Berbamins herangegangen und zunächst die Bindungsweise der Sauerstoffatome untersucht.

Die Funktionen der Sauerstoffatome.

Von den 6 Sauerstoffatomen konnten durch Zeiselbestimmung 3 als Methoxyle festgelegt werden. Ein weiterer Sauerstoffatom wurde als phenolisches Hydroxyl erkannt, da Berbamin die charakteristischen Eigenschaften der Phenolbasen besitzt. Es löst sich in überschüssigen Alkalien und läßt sich mit Diazomethan und Diazoäthan methylieren bezw. äthylieren, wobei im Gegensatz zum Oxyacanthin kristallisierende Körper vom Schmelzpunkt 182° bezw. 188° erhalten wurden. Fernerhin ergibt die Bestimmung nach Zerewitinoff ein aktives Wasserstoffatom, daß nur aus der Phenolgruppe stammen kann.

Da kein alkoholisches Hydroxyl oder Carbonyl bezw. keine Dioxymethylengruppen nachgewiesen werden konnten, durften wir annehmen, daß die beiden letzten Sauerstoffatome ätherartig gebunden sind. Tatsächlich konnte auch Eins als

Diphenylsauerstoff nachgewiesen werden, da beim oxydativen Abbau der Methinbase eine Diphenylätherdicarbonsäure erhalten und in seiner Konstitution aufgeklärt wurde.

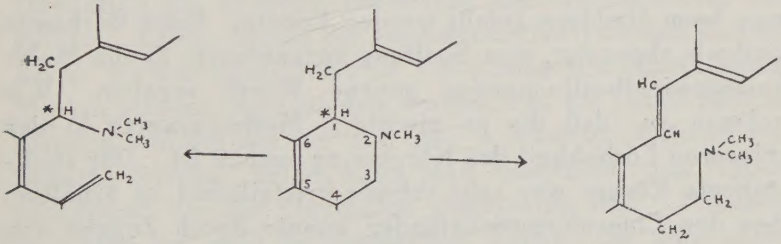
Es ist vielleicht anzunehmen, daß auch das letzte als Diphenylsauerstoffatom vorliegt; zumindest aber ätherartig gebunden ist.

Die Funktionen der Stickstoffatome.

Die nach Herzig und Meyer ausgeführten Bestimmungen zeigten, daß das Berbamin zwei Methylimidgruppen enthält.

Der Hofmannsche Abbau.

Bei der erschöpfenden Methylierung mit Dimethylsulfat und darauf folgender Verkochung mit Natronlauge wurden zwei verschiedene Methinbase A und B erhalten, von denen A optisch inaktiv, B optisch aktiv ist. Die Methinbase A stellte einen kristallisierenden Körper vom Schmelzpunkt 172° dar. Die Methinbase B wurde nicht kristallisiert erhalten und war linksdrehend. Der Reaktionsverlauf kann aus folgenden schematischen Formeln ersehen werden, wenn man zwei Tetrahydroisochinolinringe annimmt; eine Hypothese, die aus später angeführten Gründen als äußerst wahrscheinlich bezeichnet werden muß:



*Assymmetrisches C - Atom

Aus diesen Formelbildern kann man ersehen, daß aus einem Tetrahydroisochinolinring zwei Methinbasen entstehen können, eine optisch aktive und eine inaktive. Da aber das Berbamin zwei stickstoffhaltige heterocyklische Ringsysteme enthält, sind noch weitere Formeln möglich, indem die Aufspaltung in einem Ringsystem nach A, in anderen nach B erfolgt. Vielleicht ist das amorphe Produkt B ein Gemisch der verschiedenen Isomeren.

Da in der Hauptmenge Methinbase B als Spaltungsprodukt erhalten wurde, muß die Spaltung vornehmlich zwischen C_2 und C_3 stattgefunden haben. Die Ergebnisse der Verbrennung der beiden Methinbasen zeigten Werte, welche für die berechnete Formel $C_{41}H_{46}O_6N_2$ etwas niedrig waren. Die Acetylierungsversuche waren negativ. Es ist also normalerweise Wasser abgespalten worden. Die weitere Methylierung der Methinbase B und die darauf folgende Verkochung mit Natronlauge führten zu einem stickstoffreien Körper unter Trimethylamin-Abspaltung. Der Stickstoff mußte daher tertiär und monocyklisch gebunden sein, da das Berbamin zweimal methyliert worden war.

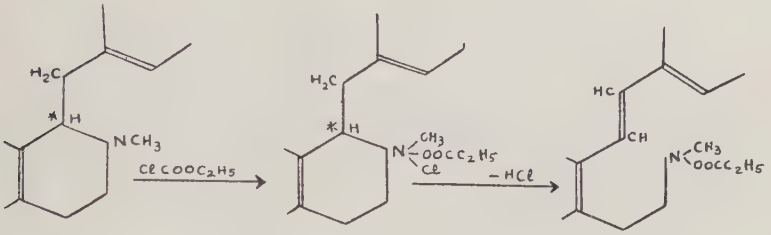
Der stickstoffreie Körper gab bei den Analysen Resultate, welche für die berechnete Formel $C_{37}H_{36}O_7$ befriedigend stimmten. Während die Molekulargewichtsbestimmungen Resultate ergaben, welche gut mit der obigen Formel in Einklang zu bringen waren, fielen die Methoxylwerte zu niedrig aus. Beim Oxyacanthin erhielten Gadamer und W. v. Bruchhausen sehr niedrige Werte bei der Molekulargewichtbestimmung und zu hohen Methoxylgehalt. Sie hielten einen Zerfall der Molekel, entstanden aus den beiden Heterocyklischenringsystemen, für möglich, von denen nur eine beim Umlösen gefaßt werden konnte. Beim Berbamin sind wir abgeneigt, eine Spaltung anzunehmen, da die Molekulargewichtbestimmungen genaue Werte ergaben. Wir nehmen an, daß die zu niedrigen Methoxylwerte in der schweren Löslichkeit des Körpers zu suchen ist. Der stickstoffreie Körper war sehr schwer kristallisiert zu erhalten. Aus den Chloroformrückständen konnte durch Zugabe von etwas Aceton ein Teil kristallinisch abgeschieden werden. Der nichtkristallisierende Anteil gab bei der Verbrennung sehr schlechte Werte und wurde zunächst auf einmal zurückgestellt.

Gadamer und Knoch[5]) haben Chlorkohlensäureester als Reagenz auf Tetrahydroisochinolinringsysteme in die Alkaloidchemie eingeführt. Jedoch hat F. v. Bruchhausen[6]) beim

[5]) Archiv. d. Pharm. 259, 135 (1921).
[6]) Archiv. d. Pharm. 263, 570 (1925).

Corcyavidin gezeigt, daß Chlorkohlensäureester auch bei Zehnerringsystemen unter Ringsprengung reagiert, wenn auch langsamer als bei Tetrahydroisochinolinderivaten. Bei Berbamin verlief die Reaktion sehr glatt. Beide heterocyklische Ringsysteme wurden leicht aufgesprengt, wobei der basische Charakter verloren ging. Die neue Verbindung vom Schmelzpunkt 88° enthielt kein Chlor mehr und war optisch inaktiv, deshalb muß man folgenden Verlauf der Spaltung annehmen:

Säure I

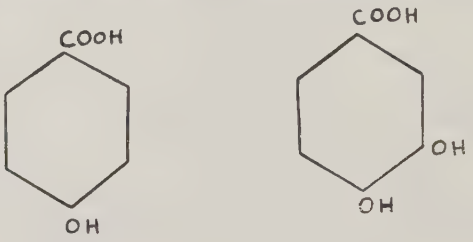


* Assymmetrisches C - Atom

In der Hoffnung, einen weiteren Beweis für die Annahme des Tetrahydroisochinolinringes zu erbringen, wurde eine Oxydation des O-Methylberbamins mit Merkuriacetat ausgeführt. Leider hatten die gefundenen Werte keine Beweiskraft. Es war nämlich die für 7 H-Atome berechnete Menge Merkuroacetat abgeschieden worden. Für ein Tetrahydroisochinolin würden entweder 4 oder 8 Wasserstoffatome verbraucht werden, daher kann man annehmen, daß Nebenreaktionen bei der Oxydation eingetreten sind. Trotzdem darf man aus dem Hofmannschen Abbau, der eine aktive und eine inaktive Methinbase gibt, und aus der leichten Aufsprengung mit Chlorkohlensäureester Tetrahydroisochinolinsysteme annehmen.

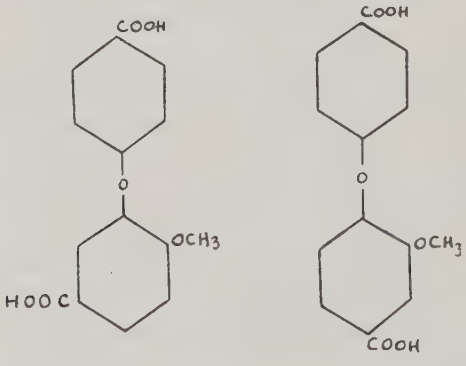
Um einen tieferen Eindruck über die Konstitution zu erhalten, wurde die Oxydation der Methinbase B ausgeführt. Die Oxydation wurde mit Kaliumpermanganat zuerst in Aceton und nachher in wässeriger Lösung vorgenommen und ergab ein Gemisch von Säuren, aus dem durch fraktionierte

Ausschüttelung mit Essigäther und Umlösen der mittleren Fraktionen aus Eisessig, eine bei 303° schmelzende Säure isoliert werden konnte. Diese Säure erwies sich durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch mit einer Säure, die H. Schultze bei dem oxydativen Abbau des Oxyacanthins erhalten hat. Durch ihn war festgestellt worden, daß diese Säure zweibasisch ist und eine Methoxylgruppe enthält. Es gelang ihm bei der Kalischmelze dieser Säure, p-Oxybenzoesäure (a) und Protocatechusäure (b)



(a) (b)

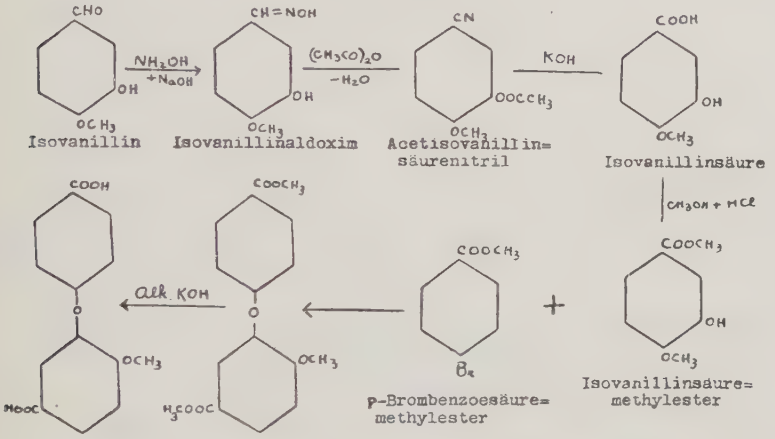
zu isolieren. Danach mußte die Säure 303° einer der untenstehenden Formeln (I und II) besitzen:



I II

Eine endgültige Feststellung der Konstitutionsformel der Säure 303° konnte nur durch eine Synthese erreicht werden. H. Schultze gelang es, durch die Synthese einer der Formel (II) entsprechenden Säure nachzuweisen, daß nur Formel (I) für die Säure 303° in Betracht kommen könnte,

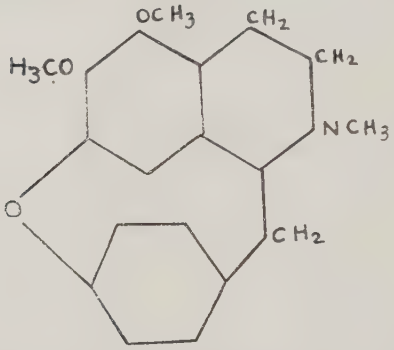
da die synthetisierte Säure mit der Abbausäure keine Identität zeigte. Trotzdem wurde von uns die Synthese nach der Formel (I) aus Isovanillinsäuremethylester und p-Brombenzoesäuremethylester durchgeführt. Die erhaltene Säure zeigte sich durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt der Ester als identisch mit der Abbausäure. Das Ausgangsprodukt zu dieser Synthese, der Isovanillinsäuremethylester, wurde, ausgehend vom Isovanillin über das Oxim und Nitril, dargestellt, wie folgende Formelbilder zeigen:



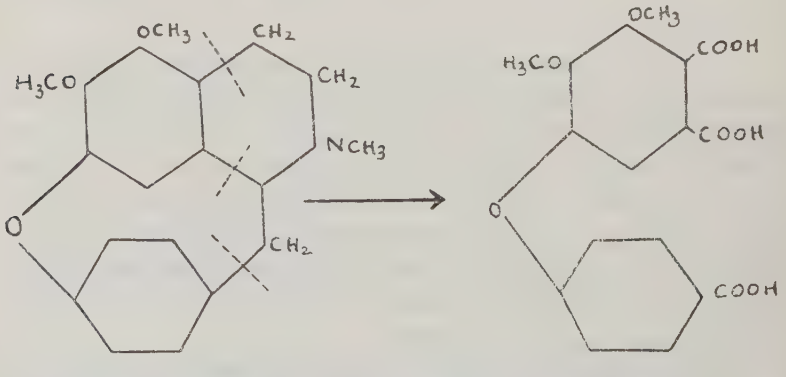
Aus den anderen Fraktionen der Ausschüttelung des durch Abbau erhaltenen Säuregemisches konnte keine einheitliche Säure isoliert werden. Eine Methoxylbestimmung dieses Gemisches ergab höhere Werte wie bei der aufgeklärten Säure, so daß angenommen werden muß, daß in diesen Spaltprodukten der Rest mit 3 OCH_3 Gruppen enthalten ist. Da dieses Gemisch nicht zur Kristallisation zu bringen war, konnte man weder die Molekulargröße noch die Methoxylzahl genau festlegen.

In der Hoffnung, eine andere Spaltsäure zu erhalten, wurde das Berbamin carbäthoxyliert. Jedoch wurde bei der Oxydation des Carbäthoxyberbamins immer eine stickstoffhaltige Säure erhalten, welche nicht zur Kristallisation zu bringen war. Es scheint sich um ein Gemisch von Säuren zu handeln. Die Elementaranalyse hatte keine Beweiskraft.

Es ist bis jetzt nur ein Alkaloid mit einer Diphenyläther-brücke bekannt und zwar das von F. Faltis[7]) bearbeitete Isochondodendrin. Dieses Author konnte durch Oxydation des stickstoffreien Körpers von Isochondodendrin eine Tricarbonsäure erhalten, die sich durch die Kalischmelze als ein Diphenylätherderivat erwies. Auf diese Tatsache gestützt, stellte er folgende Formel auf:



Ein Entstehen einer Tricarbonsäure bei der Oxydation ist bei dieser Formel leicht ersichtlich:



Schon Gadamer und W. v. Bruchhausen haben bei ihren Untersuchungen über das Oxyacanthin eine Diphenyätherbrücke in diesem angenommen und vermuteten, daß das

---

[7]) M. 42, 311 (1921); B. 61, 345 (1928); 62, 1034 (1929).

Oxyacanthin aus einem Molekül Isochondodendrin mit einem Molekül des Methyläthers mit oder ohne Zuhilfenahme von Formaldehyd zusammengesetzt sei. Die von Gadamer angenommene Diphenylätherstruktur hat sich durch die aufgeklärte Säure für die eine Molekülhälfte als richtig erwiesen. Eine nahe Verwandtschaft mit dem Isochondodendrin dagegen scheint nicht zu bestehen, da sonst von uns eine Tricarbonsäure erhalten werden müßte. Nur bei der Annahme, daß eine Diphenyläthertricarbonsäure schon bei Wasserbadtemperatur Kohlendioxid abspalten könnte, würde ein Zusammenhang mit Isochondodendrin möglich sein. Diese Annahme darf aber als ziemlich unwahrscheinlich betrachtet werden.

Vorläufig dürfte eine Aufstellung einer Konstitutionsformel für das Berbamin noch zwecklos sein. Erst wenn die restlichen Säuren, die bei der Oxydation entstehen, aufgeklärt sind, darf man mit einem größeren Einblick in das Molekül des Berbamins rechnen.

Experimenteller Teil.

Gewinnung der Alkaloide aus Berberinmutterlaugen.

Das von der Firma Zimmer & Co. in Frankfurt a. M. zur Verfügung gestellte Ausgangsmaterial war ein bei der Berberindarstellung abfallendes Mutterlaugenextrakt. Zur Gewinnung der Alkaloide wurden jedesmal 5 kg konzentrierte Mutterlauge dreimal mit heißem Wasser hintereinander ausgezogen, bis der zurückbleibende Rückstand nicht mehr schmierig, sondern harzig und bröcklig war. Die vereinigten wässerigen Auszüge wurden mit Ammoniak unter starkem Umrühren so lange versetzt, bis sich der entstandene Niederschlag nicht mehr schmierig, sondern amorph abschied. Nach dem Absetzen wurde die neutrale und etwas trübe Lösung mit Ammoniak alkalisiert und ausgeäthert. Durch diese Vorbehandlung wurde eine Emulsionsbildung verhindert, die sonst eine Ausschüttelung der Alkaloide unmöglich machte.

Die ätherische Lösung wurde mit 2%iger Salzsäure ausgezogen und die saure Lösung zur Kristallisation beiseite gestellt. Die ausgeschiedenen gelblichen kristallinischen Chlorhydrate wurden abgesaugt, nachgewaschen und aus heißem Wasser gelöst und mit Natriumsulfat gesättigt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, in heißem Wasser gelöst, alkalisiert mit Ammoniak und ausgeäthert. Aus der Ätherlösung schied sich beim Einengen reines Oxyacanthin ab. F = 212°.

Die salzsäurehaltigen Mutterlaugen wurden nun auch mit Natriumsulfat gesättigt. Eine schwache Fällung fand noch statt. Durch Ausäthern des nochmals umkristallisierten Sulfats wurde noch etwas Oxyacanthin gewonnen.

Die Filtrate vom Natriumsulfatniederschlag wurden mit Natriumnitrat gesättigt, wobei sich ein gelblicher Niederschlag abschied. Er wurde aus heißem Wasser umkristallisiert. Nach dem Absaugen wurden die Kristalle in heißem Wasser gelöst, mit etwas Wasser verdünnt, mit Ammoniak alkalisiert und ausgeäthert. Nach dem Verdunsten des Äthers wurde rohes Berbamin gewonnen, welches nun über das salzsaure Salz gereinigt wurde. Nach vier bis fünfmaligem Umkristallisieren des Chlorhydrats wurde ziemlich reines Berbamin gewonnen. Das so erhaltene Berbamin wurde aus Alkohol umkristallisiert. Das im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknete Berbamin schmolz bei 156° unter vorherigem Sintern und Aufschäumen.

Die nichtkristallisierenden wässerigen Berbaminchlorhydratmutterlauge wurde mit 3%iger Natronlauge und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der Natronlaugenauszüge mit Salzsäure und Ausschütteln der mit Ammoniak alkalisierten Lösung wurde noch etwas Berbamin gewonnen.

Die ätherische Lösung der Nichtphenolbasen wurde mit 3%tiger Natronlauge so lange geschüttelt, bis keine Base mehr in die Lauge infolge Phenolatbildung hineinging. Nach dem Verdunsten des Äthers schieden sich sehr gut ausgebildete Prismen ab. F = 182°. Sie wurden später durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt als Berbaminmethyläther charakterisiert.

Die gesamten Mutterlaugen nach der Fällung des Berbamins mit Natriumnitrat wurden nun mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Mayers Reagenz gefällt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit salzsäurehaltigem Wasser nachgewaschen, in Wasser suspendiert, mit Salzsäure angesäuert und Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das von dem ausgeschiedenen Quecksilbersulfid befreite Filtrat wurde mit Natronlauge alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge wurden mit 3%iger Natronlauge so lange geschüttelt, bis keine Phenolbase mehr in die Lauge hineinging. Nach dem Einengen der ätherischen Lösung schieden sich nadelartige Kristalle ab. Sie wurden über das salzsaure Salz gereinigt. F = 256°. Die Elementaranalyse ergab:

5,109 mg Substanz: 14,39 mg CO_2 3,38 mg H_2O

2,578 mg Substanz: 0,215 ccm N_2 23° 763 mm

	Ber.	Gef.
$C_{19}H_{22}ON_2$ (294,19)	77,5 % C	76,8 % C
	7,5 % H	7,4 % H
	9,5 % N	9,7 % N

Die Elementaranalyse sowie der Schmelzpunkt bestätigten, daß die Base identisch ist mit der von Herrn Schultze aus anderen Mutterlaugen entdeckten.

Die Natronalkalischen Auszüge wurden angesäuert, mit Ammoniak alkalisiert und ausgeäthert. Beim Verdunsten des Äthers blieb ein sirupöser Rückstand zurück, welcher nicht kristallisiert zu erhalten war.

Aus 40,4 kg konzentrierter Mutterlauge, welcher ca. 808 kg Wurzeln entsprechen, wurden ca. 350 g rohe Base erhalten, davon 250 g Oxyacanthin und 100 g Berbamin.

Berbamin.

Wasserbestimmung: Das Berbamin kristallisiert aus Alkohol mit 4 Mol. Wasser. Die Analye ergab:

0,4188 g lufttrockenes Berbamin im Vakuum über P_2O_5 bei 80° getrocknet verloren 0,0430 an Gewicht.

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2 4H_2O$ (694,4)	10,4 % H_2O	10,3 % H_2O.

Spezifisches Drehungsvermögen: Das Berbamin ist rechtsdrehend. 0,4265 g Substanz in 10 ccm Chloroform gelöst,

$$\alpha = +4{,}6 \quad (l = 1) \quad [\alpha]_{15°}^{D} = +108{,}6°.$$

Die Elementaranalyse des im Vakuum über P_2O_5 getrockneten Berbamins ergab folgende Werte:

0,09473 g Substanz: 0,2539 g CO_2: 0,0584 g H_2O
0,11308 g Substanz: 0,3034 g CO_2: 0,0709 g H_2O
6,396 mg Substanz: 0,245 ccm N_2 17° 754 mm
9,905 mg Substanz: 0,385 ccm N_2 17° 758 mm

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2$ (622,4)	73,26 % C 6,8 % H 4,5 % N	73,1; 73,2 % C 6,9; 7,0 % H
$C_{37}H_{40}O_6N_2$ (608,4)	73,00 % C 6,63 % H 4,6 % N	4,5; 4,6 % N

Titration: Berbamin läßt sich scharf titrieren unter Verwendung von Methylrot als Indikator.

1) 0,3932 g Berbamin verbrauchten 12,75 ccm N/10 HCl
2) 0,3506 g Berbamin verbrauchten 11,35 ccm N/10 HCl

Das berechnete Equivalentgewicht ist 308,1 bezw. 309,1. Die ermittelte Molekulargröße beträgt daher 616,2 bezw. 618,2

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2$	622,4	1) 616,2
$C_{37}H_{40}O_6N_2$	608,4	2) 618,2

Molekulargewichtbestimmung nach Rast:
18,535 mg Substanz: in 96,510 mg Kampher gaben 12,5° Depression:

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2$	622,4	614,9

Berbaminchlorhydrat: 1 g Berbamin wurde in Wasser suspendiert und mit der berechneten Menge verdünnter Salzsäure in Lösung gebracht. Beim Einengen schied sich das Chlorhydrat in weißen Nadeln aus. Das Chlorhydrat kristallisiert mit 4 Mol. Wasser. Es ist in Wasser sehr leicht löslich.

Kristallwasserbestimmung:

1) 0,4454 g Substanz verloren 0,0438 g in Vakuum über P_2O_5
2) 0,5204 g „ „ 0,0487 g „ „ „ P_2O_5

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2 \cdot 2HCl \cdot 4H_2O$ (767,4)	9,8 % H_2O	1) 9,8 % H_2O
		2) 9,7 % H_2O

Spezifische Drehung:

0,4112 g über P_2O_5 getrocknete Substanz in 10 ccm Wasser

$$\alpha = +2{,}6° \quad (l = 1) \quad [\alpha]_{20}^{D} = +63{,}23.$$

Chlorbestimmung:

a) 0,3040 g lufttrockene Substanz gab 0,1128 g AgCl

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2 \cdot 2HCl \cdot 4H_2O$ (767,4)	9,3 % Cl	9,2 % Cl

b) 0,3602 g Substanz im Vakuum über P_2O_5 bei 80° getrocknet gab 0,1486 g AgCl

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2 \cdot 2HCl$ (695,4)	10,2 % Cl	10,2 % Cl

Berbaminchloroplatinat:

Dieser Körper scheidet sich als ein gelber kristallinischer Niederschlag aus, wenn man einen geringen Überschuß von Platinchloridlösung zu einer mit Salzsäure angesäuerten Berbaminchlorhydratlösung zugibt. Die Analyse ergab folgende Resultate:

a) Wasserbestimmung. Das Chloroplatinat kristallisiert mit 6 Molekülen Wasser.

0,7076 g lufttrockene Substanz verlor 0,06475 g in Vakuum
0,3075 g „ „ „ 0,0286 g über P_2O_5

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2 \cdot H_2PtCl_6 \cdot 6H_2O$	9,4 % H_2O	1) 9,3 % H_2O
		2) 9,2 % H_2O

b) Platinbestimmung:

1) 0,2804 g getrocknete Substanz gab 0,05267 g Pt
2) 0,1124 g „ „ „ 0,02105 g Pt

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2 \cdot H_2PtCl_6$	18,9 % Pt	1) 18,8 % Pt
		2) 18,7 % Pt
Molekulargewicht des Chloroplatinats	1032,4	1) 1039
		2) 1043
daraus Mol. Gew. des Berbamins	622,4	1) 629
		2) 633

Funktionen der Sauerstoffatome.

Von seinen sechs Sauerstoffatomen wurden drei als Methoxyle festgestellt. Die Zeiselbestimmung stimmten gut für $3OCH_3$.

2,74 mg	Substanz:	3,291 mg	AgJ
4,673 mg	„	5,149 mg	AgJ
4,886 mg	„	5,586 mg	AgJ
7,160 mg	„	8,274 mg	AgJ

$C_{38}H_{42}O_6N_2$ (622,4)

Ber.	Gef.
14,95 % OCH_3	15,9 %; 15,1 %; 14,6 %; 15,3 % OCH_3
	Mittel =, 15,2 %

Die nach Gadamer und Winterfeld ausgeführte Dioxymethylenbestimmung verlief negativ.

Nachweis einer Hydroxylgruppe.

Nach der Methode von Zerewitinoff läßt sich eine Hydroxylgruppe feststellen.

0,1952 g in Vakuum getrocknetes Berbamin gab 7,8 ccm Methan bei 17° und 739 mm

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2$ (622,4)	2,7 % OH	2,8 % OH

Methylierung mit Diazomethan: 3,55 g Berbamin wurden in 100 ccm Äther gelöst und mit einem Überschuß einer ätherischen Lösung von Diazomethan einen Tag stehen gelassen. Die Lösung wurde dann mit 3 %iger Natronlauge so lange geschüttelt, bis keine Base mehr in die Lauge infolge Phenolatbildung hineinging. Beim Abdestillieren des Äthers schieden sich sehr gut ausgebildete Prismen aus. F. = 182°.

Methoxylbestimmung: 9,32 mg Substanz: 13,95 mg AgJ nach Zeisel-Pregl.

	Ber. für $4OCH_3$	Gef.
$C_{39}H_{44}O_6N_2$ (636,4)	19,3 %	19,7 %

Die Hydroxylgruppe war also methyliert.

Die Elementaranalyse ergab:

4,256 mg Substanz: 11,37 mg CO_2; 2,431 mg H_2O
5,107 mg „ 13,62 mg CO_2; 2,949 mg H_2O
9,44 mg Substanz: 0,38024 ccm N_2 19° 754 mm
10,72 mg „ 0,43904 ccm N_2 19° 750 mm

	Ber.	Gef.	
	73,54 % C	72,9 %;	72,7 % C
$C_{39}H_{44}O_6N_2$ (636,4)	6,97 % H	6,4 %;	6,5 % H
	4,4 % N	4,7 %;	4,7 % N

Spezifische Drehung: Der Berbaminmethyläther ist optisch aktiv und zwar rechtsdrehend:

0,2106 g Substanz in 10 ccm Chloroform

$$\alpha = 2{,}784° \quad l = 1 \quad [\alpha]_{20}^{D} = +132°.$$

Titration des Berbaminmethyläthers:

0,18075 g Substanz verbrauchten 5,71 ccm N/10 HCl
0,0966 g „ „ 3,16 ccm N/10 HCl
(Methylrot als Indikator)

	Ber.	Gef.
$C_{39}H_{44}O_6N_2$ (636,4)	636,4	630,4
		633,0

Äthylierung mit Diazoaethan:

1 g Berbamin wurde in 100 ccm Äther gelöst und mit Diazoäthan, dargestellt aus 3 ccm Nitrosoäthylurethan und

20 ccm 25 %iger Kalilauge in Methanol, äthyliert. Das überschüssige Diazoäthan wurde abdestilliert und die Lösung mit 3 %iger Natronlauge geschüttelt, bis keine Base mehr in die Lauge hineinging. Beim Verdunsten des Äthers schieden sich sehr schöne Prismen aus. F = 188°.

Die nach Zeisel-Pregl ausgeführte Methoxylbestimmung ergab:

8,75 mg Substanz: 12,595 mg AgJ

	Ber. für $1C_2H_5$	Gef.
$C_{40}OH_{46}O_6N_2$	6,92 %	6,8 % OC_2H_5

Funktionen der Stickstoffatome.

Die beiden Stickstoffatome konnten nach der Methode von Herzig und Meyer als Methylimide festgestellt werden. Die Bestimmungen ergaben folgende Werte:

4,673 mg Substz.: 3,411 mg AgJ: 7,61 mg Substz.: 5,46 mg AgJ

	Ber. für $2NCH_3$	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2$ (622,4)	4,8 % CH_3	4,7 % CH_3
		4,6 % CH_3

Der Hofmannsche Abbau.

Berbamindijodmethylat: 0,6 g Berbamin in 5 ccm Aceton gelöst, wurde mit 1 g Jodmethyl methyliert. Das aus Äthanol umkristallisierte Reaktionsprodukt war weiß und kristallinisch. Das Jodmethylat war lichtempfindlich und färbte sich schnell gelb. Die in Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknete Substanz gab bei der Analyse:

Jodbestimmung: 57,93 mg Substz.: 30,00 mg AgJ

Methoxylbestimmung: 9,84 mg „ 7,89 mg AgJ

	Ber.	Gef.
$C_{38}H_{42}O_6N_2 : (CH_3J)_2$	28,02 % J	27,99 % J
	10,2 % OCH_3	10,6 % OCH_3

Bei der erschöpfenden Methylierung mit Dimethylsulfat in möglichst neutraler Lösung nach Gadamer wurde das Berbamin am Sauerstoff und am Stickstoff methyliert. Das methylierte Produkt ging beim Zusatz von Jodkali in das

Jodmethylat über; Versuche, das nach der Entjodierung aus dem Jodmethylat dargestellte Chlormethylat mit alkoholischer Kalilauge auszuspalten, verliefen sehr wenig glatt. Die Spaltung des Berbaminmethinmethylätherammoniumhydroxids, dargestellt aus dem Jodmethylat durch Umsetzen mit Silberoxid, durch Erhitzen in Wasserstoffstrom, führte ebenfalls zu schlechter Ausbeute. Die Darstellung der Methinbase wurde ausgeführt durch:

Erschöpfende Methylierung mit Dimethylsulfat nach Gadamer:

10 g Berbamin wurden in der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit 100 ccm Wasser verdünnt. 20 ccm 20 %iger Natronlauge und 15 ccm Dimethylsulfat wurden zugegeben und bis zum Eintritt der sauren Reaktion geschüttelt. Die Lösung wurde durch Zusatz von verdünnter Kalilauge möglichst neutral oder schwach alkalisch gehalten und weiter mit Dimethylsulfat restlos methyliert, bis im ganzen 50 ccm verbraucht wurden. Die Lösung wurde dann mit 50 %iger Natronlauge bis zu 15 %iger Konzentration verdünnt und zwei Stunden lang verkocht. Die Methinbase schied sich als ein gelblicher Körper ab, welcher beim Erkalten fest wurde. Die gut nachgewaschene Methinbase wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, mit Natronlauge alkalisiert und ausgeäthert. Die ätherischen Auszüge wurden mit 3 %iger Natronlauge so oft geschüttelt, bis nichts mehr in die Lauge hineinging. Beim Verdunsten des Äthers wurde der Rückstand (9,5 g) teilweise kristallinisch, die Hauptmenge war sirupös. Die Methinbasen wurden über die salzsauren Salze getrennt. Die durch Zersetzung der Chlorhydrate mit Alkali und darauf folgendes Ausschütteln erhaltene Base A war kristallinisch. Die von dem nichtkristallisierenden Chlorhydrat erhaltene Methinbase B war sirupös. Die Ausbeute betrug:

0,33 g Methinbase A und 8,9 g Methinbase B.

Methinbase A. Diese Base entsteht in untergordneter Menge. Aus Äther wurde sie in weißen hexa-

gonalen Platten erhalten. Sie ist optisch inaktiv. Schmelzpunkt = 172°. Die Elementaranalyse ergab:

4,926 mg Substanz: 13,31 mg CO_2; 3,04 mg H_2O C = 73,7 % C
H = 6,9 % H

2,338 mg Substanz: 0,089 ccm N_2; 23,5° 763 mm N = 4,4 % N

Methinbase B. Die sirupöse Base wurde mit der berechneten Menge N/1 Salzsäure gelöst und durch Zugabe von N/1 Natronlauge fraktioniert in Äther ausgeschüttelt. Die erhaltenen sirupösen Fraktionen wurden fest nach Zusatz von Methanol. Sie schmolzen unscharf, gegen 145 bis 148°. Die Base ist linksdrehend:

0,0918 g Substanz in 10 ccm Chloroform gelöst

$$\alpha = -2{,}9 \qquad l = 1 \qquad [\alpha]_{20}^{D} = -315{,}9.$$

Die Elementaranalysen ergaben:

4,981 mg	Substanz:	13,43 mg CO_2;	3,09 mg H_2O	
4,817 mg	„	12,965 mg CO_2;	3,00 mg H_2O	
3,449 mg	„	0,133 ccm N_2	21°	761 mm
4,209 mg	„	0,161 ccm N_2	20°	761 mm

	Ber.		Gef.	
		Methinbase A	Methinbase B	
	74,5 % C			
$C_{41}H_{48}O_6N_2$	7,27 % H	73,7 % C	73,7 %;	73,63 % C
(664)	4,24 % N			
		6,9 % H	6,96 %;	6,99 % H
	74,25 % C			
$C_{40}H_{46}O_6N_2$	7,17 % H	4,4 % N	4,48 %;	4,46 % N
(650)	4,34 % N			

Das Berbaminmethinmethyläther dijodmethylat wurde aus einer ätherischen Lösung der inaktiven Methinbase A durch Zusatz von Jodmethyl im Überschuß dargestellt. Das Jodmethylat schied sich in weißen Kristallen ab, die sich im Licht sehr schnell gelb färbten. Sie schmolzen unscharf gegen 255° nach vorherigem Sintern.

Die Jodbestimmung ergab:

16,70 mg Substanz: 8,24 mg AgJ

	Ber.	Gef.
$C_{41}H_{48}O_6N_2\ (CH_3J)_2$ (948)	26,89 % J	26,67 % J

Abbau der Methinbase B zum stickstoffreien Körper.

a) 2 g Methinbase B wurden in 20 g Aceton gelöst und mit 2 g Jodmethyl mehrere Stunden stehen gelassen. Das ausgeschiedene Jodmethylat wurde mit frischgefälltem Silberchlorid umgesetzt und die 150 ccm betragende Lösung des Chlormethylats mit derselben Menge 20 %iger Kalilauge in Methanol zwei Stunden verkocht. Die Ausbeute war sehr gering und betrug ca 0,050 g.

Die Elementaranalyse ergab:

4,656 mg Substanz: 12,74 mg CO_2: 2,48 mg H_2O C = 74,63 %
H = 5,96 %

Bessere Resultate wurden erhalten, wenn der stickstofffreie Körper über das Methosulfat dargestellt wurde.

b) 13 g Methinbase B wurden mit verdünnter Schwefelsäure in Lösung gebracht, mit Wasser verdünnt, mit Natronlauge schwach alkalisiert und mit 20 ccm Dimethylsulfat methyliert. Die Lösung wurde dann mit 50 %iger Natronlauge bis zu 15 %iger Konzentration verdünnt und zwei Stunden verkocht. Der stickstoffreie Körper scheidet sich als eine gelbe Masse ab. Er wurde nach dem Erkalten von der Flüssigkeit getrennt, nachgewaschen, zerkleinert, in alkalischer Lösung ausgeäthert und dann in saurer Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Trimethylamin konnte in dem Destillat als Chloroplatinat nachgewiesen werden:

0,03350 g Substanz: 0,01229 g Pt = 36,7 % Pt
Ber. für $[N(CH_3)_3]_2 \cdot H_2PtCl_6$ = 36,9 % Pt

Der stickstofffreie Körper ist in Äther fast unlöslich, dagegen sehr leicht in Chloroform löslich. Ausbeute = 8,3 g. Aus dem sirupösen Chloroformrückstande wurde ein Teil (2,33 g) durch Zusatz von Aceton kristallinisch erhalten, die Hauptmenge wurde aber sirupös und war in keiner Weise kristallisiert zu erhalten. Der kristallinische Teil schmolz unscharf gegen 216° unter vorherigem Sintern.

Die Elementaranalyse des kristallisierten Körpers ergab:

4,96 mg Substanz: 13,855 mg CO_2; 2,62 mg H_2O
4,811 mg „ 13,18 mg CO_2; 2,39 mg H_2O
5,051 mg „ 13,81 mg CO_2; 2,58 mg H_2O

	Ber.		Gef.	
	C	H	C	H
$C_{37}H_{34}O_8$ (574)	77,33 %	5,97 %	76,2 %	5,9 %
$C_{37}H_{36}O_7$ (592)	75,0 %	6,1 %	74,7 %	6,0 %
$C_{36}H_{32}O_6$ (560)	77,12 %	5,8 %	74,6 %	5,7 %

Der nichtkristallisierende Anteil wurde nun von Chloroform vollständig befreit, in Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet und verbrannt. Die Analyse ergaben:

1) 0,1200 g Substanz: 0,3072 g CO_2 0,0755 g H_2O
2) 0,09365 g „ 0,2401 g CO_2 0,0571 g H_2O

	% C	% H
(I)	69,8	7,0
(II)	69,9	6,8

Molekulargewichtsbestimmung des kristallisierten stickstoffreien Körpers.

Ebullioskopisch: 0,0496 g Substanz in 4,5 ccm Benzol gab 0,066° Depression.

Nach Rast:

2,94 mg	Substanz:	9,33 mg	Kampfer	= 21,4°	Depression
1,46 mg	„	15,33 mg	„	= 6,4°	„
6,56 mg	„	53,64 mg	„	= 8,5°	„
15,74 mg	„	65,38 mg	„	= 16,0°	„

	Ber.	Gef.
$C_{37}H_{36}O_7$	592,3	487,8 (Ebullioskopisch)
		588,7; 595,4 | nach Rast
		575,5; 602 |

Während die Molekulargewichtbestimmungen Resultate ergaben, welche gut mit $C_{37}H_{36}O_7$ in Einklang zu bringen waren, waren die nach Zeisel-Pregl gefundenen Methoxylwerte zu niedrig.

9,46 mg Substanz: 8,26 mg AgJ. 3,92 mg Substanz: 3,53 mg AgJ

	Ber. für $4OCH_3$	Gef.
$C_{37}H_{36}O_7$ (592,3)	20,97 %	11,5 %: 11,9 %

Mit Phenolzusatz und erhitzt bis 250° im Metallbad im Methylimidapparat ausgeführt wurden erhalten:

5,78 mg Substanz: 5,67 mg AgJ = 13,3 % OCH_3.

Die Ergebnisse der Methoxylbestimmung, sowie der niedrige Wert bei der Verbrennung und der hohe Schmelzpunkt deuten auf einen sehr schwer verbrennbaren Körper. Einmal aus Chloroform durch Zusatz von Aceton umkristallisiert, ist der stickstoffreie Körper in fast allen Lösungsmitteln unlöslich. Er löst sich nur in Chloroform und kann aus diesem Lösungsmittel durch Zusatz von Aceton auskristallisiert werden. Er ist optisch inaktiv.

Einwirkung von Chlorkohlensäureester auf Berbaminmethyläther.

0,88 g Berbaminmethyläther wurden in 20 ccm Chloroform gelöst, mit 1 ccm Chlorkohlensäureester behandelt und mit 10 ccm 15 %iger Kalilauge so lange geschüttelt, bis der Geruch nach Chlorkohlensäureester verschwunden war. Alsdann wurde noch 1 ccm Chlorkohlensäureester zugegeben und weiter geschüttelt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde die Chloroformlösung mit verdünnter Salzsäure geschüttelt. Die Chloroformlösung gab an Salzsäure nichts ab. Es sind daher keine basisch reagierenden Stoffe mehr vorhanden. Nach dem Verdunsten des Chloroforms blieb ein sirupöser Rückstand zurück, welcher in Äther, Methanol und Äthanol sehr leicht löslich war. Aus Petroläther schmolz er bei 88°. Das Urethan war optisch inaktiv. Die Beilsteinprobe auf Halogene war ebenfalls negativ.

Die Elementaranalyse ergab:

0,11007 g Substanz: 0,2777 g CO_2 0,0677 g H_2O

5,685 mg „ 0,167 ccm N_2 14° 768 mm

	Ber.	Ber.	Gef.
		69,2 % C	68,8 % C
$C_{39}H_{42}O_6N_2(COOC_2H_5)_2$	(780,4)	6,7 % H	6,9 % H
		3,6 % N	3,5 % N

Oxydation des Berbaminmethyläthers mit Merkuriacetat.

1 g Berbaminmetyläther und 5 g Merkuriacetat wurden in mit Eisessig angesäuertem Wasser gelöst. Die Anfangspolarisation war + 0,88. Die Lösung wurde auf dem Wasser-

bade erhitzt, bis keine Merkuroacetat sich mehr abschied. Die Endpolarisation war 0°. Es trat also Inaktivierung ein. Das abgeschiedene Merkuroacetat betrug 2,7 g und entspricht 6,7 g Wasserstoff. Die von Merkuroacetat abfiltrierte Lösung war gelb. Sie wurde mit Quecksilber so lange geschüttelt, bis keine Abscheidung von Merkuroacetat mehr stattfand. Es wurde noch 0,249 g Merkuroacetat abgeschieden. Dabei wurde ein Fehlbetrag von 1,371 g Merkuroacetat festgestellt, welcher organisch in den Kern eingetreten sein mußte. Schwefelwasserstoff wurde nun in das Filtrat eingeleitet um das organisch gebundene Quecksilber zu entfernen. Das Quecksilbersulfid war kolloidal, und erst nach längerem Erhitzen und Schütteln mit Filtrierpapierfasern konnte ein klares Filtrat erhalten werden. Das organisch eingetretene Quecksilber entsprach (2,762) 3 Wasserstoff. Die von Quecksilbersulfid befreite Lösung gab keinen Niederschlag mehr mit Ammoniak. Es lag also eine quartäre Base vor. Die Lösung wurde nun mit Zink und Schwefelsäure reduziert. Es trat Entfärbung ein. Die reduzierte Lösung wurde mit Ammoniak stark alkalisiert und ausgeäthert. Beim Verdunsten des Äthers hinterblieb ein sirupöser Rückstand, welcher nicht kristallisiert zu erhalten war. Er ist wahrscheinlich ein Isomeres des Berbaminmethyläthers.

Oxydation der linksdrehenden Methinbase B mit Kaliumpermanganat.

7 g Methinbase B wurden in 200 ccm wasserfreiem, über Kaliumpermanganat destilliertem Aceton gelöst und mit 27 g fein gepulvertem Kaliumpermanganat in der Kälte oxydiert. Der abgeschiedene Braunstein wurde abgesaugt, nachgewaschen, und mit heißem Wasser so lange ausgezogen, bis keine Trübung mehr beim Ansäuern des Filtrats entstand. Die vereinigten wässerigen Auszüge wurden mit Salzsäure angesäuert und die entstandene kolloidale Säure zum Absetzen stehen gelassen, abgesaugt und an der Luft getrocknet. Ausbeute 5,75 g.

Die Säure sah braun aus und war nicht kristallisiert zu erhalten. Zur Nachoxydation wurden 4,87 g Säure in 500 ccm Wasser in sehr schwach alkalischer Reaktion mit 5%iger wässeriger Kaliumpermanganat auf dem Wasserbade oxydiert. Nach dem Absaugen des Braunsteins und Ansäuern des Filtrats wurden 3,75 g leicht gelb gefärbte Säure erhalten. Diese wurde nun in der berechneten Menge N/1 Natronlauge gelöst und mit N/1 Salzsäure und Essigäther fraktioniert ausgeschüttelt. Es wurden auf diese Weise zwölf Fraktionen erhalten:

Fraktion	Menge	Schmelzpunkt	Bemerkung
1	0,15 g	Sintert gegen 90° schmilzt unscharf	(11,27 mg Sbst: 15,22 mg AgJ) $OCH_3 = 17,83$ %
2	0,17 g	Sintert gegen 150° schmilzt gegen 250°	
3	0,16 g	280 282°	
4	0,16 g	284—288°	
5	0,15 g	288—290°	
6	0,15 g	281—285°	
7	0,2 g	gegen 275°	
8	0,19 g	Sintert gegen 150°; schmilzt 170—180° unter Aufschäumen	
9	0,22 g	schmilzt unscharf 150—170° unter Aufschäumen	
10			
11	1,05 g		Diese Fraktionen waren grün gefärbt.
12			

Die Fraktionen 3, 4, 5 und 6 wurden zusammen verarbeitet. Sie wurden aus Eisessig umkristallisiert. Es wurden 0,36 g einer weißen, feinen Säure vom Schmelzpunkt 303° erhalten. Da sie denselben Schmelzpunkt besitzt wie eine Säure, die H. Schultze bei dem oxydativen Abbau des Oxacanthins erhalten hat, lag der Gedanke nahe, daß die beiden Säuren identisch sein konnten. Tatsächlich zeigte der Mischschmelzpunkt keine Depression.

Der Ester der Säure 303° wurde noch dargestellt. 0,16 g Säure wurden mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung übergossen. Es trat sofort Methylierung unter leb-

hafter Stickstoffentwickelung ein. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Diazomethan wurde die ätherische Lösung zweimal mit 3 %iger Natronlauge geschüttelt. Beim Verdunsten des Äthers schied sich der Ester in rosettenförmigen Prismen ab. Der Ester schmolz bei 96°. Er hat also denselben Schmelzpunkt wie der von H. Schultze aus seiner Säure dargestellte Ester. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Die Fraktionen 10, 11 und 12 waren grün gefärbt. Sie wurden zusammen verarbeitet. Beim Abdestillieren des Essigäthers in Vakuum blieb ein brauner, sirupöser Rückstand zurück, welcher sich teilweise in heißem Wasser löste. Der in Wasser unlösliche Anteil wurde in verdünnter Natronlauge gelöst, mit Tierkohle zwei Stunden verkocht und abfiltriert. Beim Ansäuern schied sich die Säure gelblichweiß ab. Sie sinterte bei 150° und schmolz bei 187 bis 189°. Die Methoxylbestimmung ergab:

4,72 mg Substanz: 5,99 mg AgJ = 16,75 % OCH_3.

Die Veresterung mit Diazomethan ergab einen Ester, welcher in keiner Weise kristallisiert zu erhalten war.

Es wurde gehofft, ein kristallinisches Säureamid zu erhalten durch die Einwirkung von starkem Ammoniak auf das Säurechlorid. 30 mg Säure wurden in 0,30 ccm Thionylchlorid unter lebhafter Gasentwickelung gelöst. Der Rückstand nach dem Verjagen des Thionylchlorids wurde mit starkem Ammoniak aufgenommen und ausgeäthert. Es wurde nichts vom Äther aufgenommen. Beim Ansäuern der ausgeschüttelten ammonikalischen Flüssigkeit schied sich ein Niederschlag ab, welcher die Ausgangssäure darstellte.

Da kein kristallisiertes Derivat erhalten werden konnte, wurde versucht, eine Molekulargewichtbestimmung auszuführen. Beim Erhitzen mit Kampfer nach Rast konnte keine Lösung erzielt werden.

Synthese der 2'Methoxyl-1,1' diphenyläther-4,5' dicarbonsäure.

Diese Säure wurde durch Kondensation von Isovanillinsäuremethylester mit p.-Brombenzoesäuremethylester und darauf folgende Verseifung des Kondensats dargestellt.

Es wurde erst versucht, die für die Kondensation nötige Isovanillinsäure nach Matsmoto[8]) darzustellen. Zu diesem Zweck wurden 75 ccm Salzsäure (1 Teil Rauchende HCl: 2 Teile H_2O) für je 2 g Veratrumsäure im Bombenrohr 4 bis 5 Stunden auf 160—170° erhitzt. Trotz Variierung der Konzentration der Säure (5 %, 10 %) und der Temperatur (100°, 130 bis 135°, 150°) konnte stets entweder unzersetzte Veratrumsäure oder Protocatechesäure gewonnen werden.

Schließlich führte die nach W. Vogl[9]) für die Darstellung der b.-Nitrovanillinsäure aus Nitrovanillin über das Oxim und Nitril angewandte Methode zum Ziel.

Isovanillinaldoxim $C_6H_3\begin{cases}CH=NOH & 1)\\ OH & 3)\\ OCH_3 & 4)\end{cases}$

Dieser noch nicht bekannte Körper wurde auf folgende Weise dargestellt: 20 g Isovanillin wurden im Wasser unter Zusatz von überschüssiger verdünnter Natronlauge gelöst und mit 12 g Hydroxylaminchlorhydrat ½ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Ansäuern mit Essigsäure fiel das Oxim in weißen Prismen aus. Es ist in Aceton und Methanol sehr leicht, in Chloroform und Petroläther sehr schwer löslich. Aus Wasser umkristallisiert schmolz es bei 146,5°. Die Ausbeute betrug 20,8 g.

Die Analyse der in Vakuum über P_2O_5 getrockneten Substanz ergab:

9,902 mg Substanz: 0,715 ccm N_2 20° 764 mm

	Ber.	Gef.
$C_8H_9O_3N$	8,4 % N	8,46 % N

Acetisovanillinsäurenitril $C_6H_3\begin{cases}CN & 1)\\ OOCCH_3 & 3)\\ OCH_3 & 4)\end{cases}$

Dieser Körper ist auch noch nicht bekannt. Zur Darstellung wurden 20,8 g Isovanillinaldoxim mit 110 g Essigsäureanhydrid 3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Essigsäureanhydrids in Vakuum blieb ein

---

[8]) B. 11, 125 (1898). [9]) M. 20, 383 (1899).

dunkelbrauner, sirupöser Rückstand zurück, welcher bald kristallinisch erstarrte. Er wurde scharf abgesaugt, mit trockenem Äther aufgenommen und mit Tierkohle geschüttelt. Beim Verdunsten des Äthers schieden sich sehr leicht gelb gefärbte Kristalle aus. Sie sind in Chloroform und Aceton sehr leicht, in Petroläther sehr schwer löslich. Aus Alkohol umkristallisiert schmolzen sie bei 116°. Die Ausbeute betrug 13 g.

Die in Vakuum über P_2O_5 getrocknete Substanz ergab bei der Analyse:

7,040 mg Substanz: 0,448 ccm N_2 19° 752 mm

	Ber.	Gef.
$C_{10}H_9O_3N$	7,3 % N	7,4 % N

Isovanillinsäure C_6H_3 (COOH 1), (OH 3), (OCH_3 4)

12,5 g Acetisovanillinsäurenitril wurden in 100 ccm Wasser suspendiert und mit starker Kalilauge 3 Stunden verkocht. Beim Ansäuern des mit Wasser verdünnten Reaktionsproduktes fiel Isovanillinsäure aus. Schmelzpunkt 251°. Die Ausbeute betrug 10,5 g.

Isovanillinsäuremethylester C_6H_3 ($COOCH_3$ 1), (OH 3), (OCH_3 4)

Dieser bis jetzt noch nicht dargestellte Körper wurde folgender Weise hergestellt:

7 g bei 120° getrocknete Isovanillinsäure wurden mit 80 g 5 %iger methylalkoholischer Salzsäure 3 Stunden auf dem Wasserbade am Rückflußkühler verestert. Nach dem Abdestillieren des größten Teils des Methanols wurde der Rückstand mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Natriumkarbonatlösung geschüttelt. Beim Abdestillieren des größten Teils des Äthers kristallisierte der Ester in schönen Tafeln aus. Er ist in Chloroform, in Methanol und in Aceton sehr leicht, in Petroläther sehr schwer löslich. Schmelzpunkt = 83—84°. Die Ausbeute betrug 6,2 g. Die Elementaranalyse ergab:

0,15603 g Substanz: 0,3397 g CO_2 0,0776 g H_2O

	Ber.	Gef.
$C_9H_{10}O_4$	59,3 % C	59,4 % C
	5,6 % H	5,5 % H

Die Kondensation wurde nach den Angaben von Faltis und Troller (l. c.) ausgeführt. 1,82 g Isovanillinsäuremethylester und 0,23 g Natrium wurden je in absolutem Methanol gelöst, die Lösungen vereinigt und im Vakuum zur Trockenen eingedampft. Die trockene Masse wurde mit 4,5 g p.-Brombenzoesäuremethylester, 0,1 g Naturkupfer und 0,1 g Kupferacetat 6 Stunden auf 180—200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther erschöpft und die ätherischen Auszüge mit Natriumkarbonatlösung ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des Äthers blieben 4,6 g Kristalle zurück. Die in Äther unlöslichen Teile wurden, um das entstandene Natriumbromid quantitativ zu bestimmen, mit Wasser ausgekocht. Es wurden 1,03 g Natriumbromid gewonnen. Die Kondensation verlief also quantitativ. Der kristallinisch ätherische Rückstand wurde nun im Vakuum fraktioniert destilliert. Zwischen 120—140° (10 mm) destillierte der p-Brombenzoesäuremthylester ab. Es wurden 2,52 g dieser Ester zurückgewonnen. Beim weiteren Erhitzen destillierte das Kondensationsprodukt gegen 240° bei 10 mm über. Das 1,08 g betragende abdestillierte Kondensationsprodukt wurde aus Äther umkristallisiert. Die Substanz schmolz bei 96—97°. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus dem Abbau erhaltenen Ester (F = 96°) lag bei 96—96,5°.

Zur Verseifung wurden 0,5524 g Ester in 25 ccm alkoholischer Kalilauge ½ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, gleichzeitig mit einem blinden Versuch.

25 ccm N/2 alk. KOH	28,1 ccm N/2 HCl	(1,0869)
Zurücktitriert wurden	21,67 „ „	„
	6,43 „ „	„
Verbraucht wurden	= 6,99 ccm N/2 HCl	(1,0000)

	Ber.	Gefundene Verseifungszahl
$C_{17}H_{16}O_6$	354,5	354,9

Beim Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser und Ansäuern fiel die 2'-Methoxyl-1'1-diphenyläther- 4 · 5'-dicarbonsäure aus. Die im Vakuum getrocknete Säure schmolz bei 304—304,5°. Der Mischschmelzpunkt mit der Abbausäure (F = 303°) lag bei 303—303,5°.

Oxydation der aus Berbamin dargestellten Carbäthoxyverbindung.

5 g Berbamin in 100 ccm Chloroform gelöst wurden mit 50 ccm 10 %iger Kalilauge und 10 ccm Chlorkohlensäureester in der üblichen Weise geschüttelt. Die Chloroformlösung des Reaktionsproduktes gab an Salzsäure nichts ab. Sie war schwach linksdrehend. Nach dem Verdunsten des Chloroforms blieb ein amorpher, sirupöser Rückstand zurück. Er ist in Äther und in Methanol leicht löslich, in Natronlauge unlöslich. Die Verbindung ist daher als am Hydroxyl und am Stickstoff carbäthoxyliert anzusehen. Aus Petroläther umkristallisiert schmolz er bei 70°. Zur Verseifung wurde die sirupöse Masse mit 50 ccm Methanol aufgenommen und mit 25 ccm 20 %iger alkoholischer Kalilauge 3 Stunden auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser verdünnt, wobei eine Trübung entstand und mit Äther erst in alkalischer und dann in saurer Lösung ausgeschüttelt. Es wurden auf diese Weise 3,0 g der Carbäthoxyverbindung erhalten.

Zur Oxydation wurden 3 g Substanz in 300 ccm über Kaliumpermanganat destilliertem Aceton gelöst und mit 10,0 g Kaliumpermanganat in der Kälte oxydiert. Nach dem Ansäuern des mit kochendem Wasser völlig erschöpften Braunsteins wurde eine braune Säure erhalten. Die Stickstoffprobe war positiv. Zur Nachoxydation wurde die Säure in sehr schwach alkalisch wässeriger Lösung gelöst und mit 50 ccm 5 %iger wässeriger Kaliumpermanganat zuerst in der Kälte und später auf dem Wasserbade oxydiert. Das überschüssige Kaliumpermanganat wurde nun mit Natriumbisulfitlösung entfärbt und mit verdünnter Essigsäure angesäuert. Die Säure fiel weiß aus. Sie ist gegen Luft und Sauerstoff sehr empfindlich, und schon beim Absaugen und Trocknen

färbte sie sich gelb. Die Säure hat keinen scharfen Schmelzpunkt. Sie sinterte schon gegen 90° und schmolz sehr langsam unter Aufschäumen. Ausbeute 1,78 g. Sie ist in Aceton ziemlich schwer löslich. In Eisessig löste sie sich kolloidal auf.

Die Elementaranalyse ergab:

0,1827 g Substanz: 0,3614 g CO_2 : 0,0906 g H_2O
10,24 mg Substanz: 0,264 ccm N_2 15° 772 mm
C = 55,2 % H = 5,7 % N = 3,11 %

Titration:

0,08656 g Säure wurden in 10 ccm N/10 KOH gelöst und mit N/10 HCl mit Phenolphtalein als Indikator zurücktitriert. Es wurden 2,56 ccm N/10 KOH von der Säure verbraucht. Für eine monobasische Säure lassen sich 338,2 berechnen.

Zusammenfassung.

1. Für Berbamin haben wir auch eine Verdoppelung der Formel angenommen. Es ließ sich nicht unterscheiden, ob die Formel $C_{37}H_{40}O_6N_2$ oder $C_{38}H_{42}O_6N_2$ die richtige ist.
2. Berbamin enthält drei Methoxylgruppen und ein phenolisches Hydroxyl.
   a) Berbamin ist in einem Überschuß von Alkali löslich.
   b) Bei der Methode von Zerewitinoff ist eine Hydroxylgruppe festgestellt worden.
   c) Die Methylierung bezw. Äthylierung mit Diazomethan bezw. Diazoäthan ergab kristallisierte Berbaminmethyläther bezw. Berbaminäthyläther, die keine freie Phenolhydroxylgruppe mehr enthielten.

   Weiterhin wurde ein Sauerstoffatom als Diphenylätherbrücke festgelegt.
   a) Die Oxydation der linksdrehenden Methinbase B mit Kaliumpermanganat ergab ein Gemisch von Säuren, aus welchen eine bei 303° schmelzende Säure isoliert werden konnte.
   b) Die Kondensation des Isovanillinsäuremethylesters mit p.-Brombenzoesäuremethylester und die darauf

folgende Verseifung des Kondensats führte zu einer 2'-Methoxyl-1·1'-diphenyläther-4·5'-dicarbonsäure, welche sich mit der Abbausäure als identisch erwies.

3. Da sowohl aus Oxyacanthin wie aus Berbamin dieselbe Abbausäure isoliert worden ist, ist ein naher Zusammenhang in der Konstitution der beiden Alkaloide anzunehmen.
4. Der Stickstoff ist monocyklisch und tertiär gebunden. Nach der Methode von Herzig und Meyer wurde eine Methylgruppe an jedem Stickstoff nachgewiesen.
5. Berbaminmethyläther wurde in der Wärme mit Merkuriacetat oxydiert. Die Lösung war gelb gefärbt und optisch inaktiv. Durch Reduktion mit nascierendem Wasserstoff wurde ein nichtkristallisierendes Produkt erhalten, welches vielleicht ein Isomeres des Berbaminmethyläthers sein konnte.
6. Durch die Einwirkung von Chlorkohlensäureester auf Berbaminmethyläther wurde der stickstoffhaltige Ring aufgesprengt unter Salzsäurespaltung. Die Carbäthoxyverbindung ist optisch inaktiv.
7. Der Hofmannsche Abbau durch erschöpfende Methylierung lieferte:
   a) Ein kristallisierendes Berbamindijodmethylat.
   b) Bei der Verkochung des Methosulfats mit Natronlauge wurden zwei Methinbase A und B erhalten. Methinbase A ist optisch inaktiv, Methinbase B linksdrehend.
   c) Die kristallinische Methinbase A lagert Jodmethyl an und gibt einen kristallisierenden Berbaminmethinmethylätherdijodmethylat.
   d) Die weitere Methylierung der Methinbase B und die darauf folgende Verkochung mit Natronlauge ergaben einen stickstoffreien Körper unter Trimethylamin-Abspaltung.
8. Die leichte Aufsprengung des heterocyklischen Ringes durch Chlorkohlensäureester, und die Ergebnisse des Hofmannschen Abbaues, sowie die Oxydation mit Merkuriacetat zeigen, daß das Vorliegen eines Tetrahydroisochinolinringes als wahrscheinlich angenommen werden muß.

Die vorliegende Arbeit wurde vom WS. 1927/28 im pharmazeutischen Institut in Marburg und vom SS. 1928 bis zum WS. 1928/29 im pharmazeutischen Institut in Münster ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, Herren

Geh. Rat Johannes Gadamer †
Prof. Dr. F. v. Bruchhausen

für ihr großes Entgegenkommen und wohlwollendes Interesse an dem Fortgange der Arbeit auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 15. August 1900 wurde ich, Alfredo C. Santos, in Santo Tomas, Philippinen, als Sohn des Landbesitzers Feliciano Santos geboren. Nach zweijährigem Besuch der Volksschule „El Lucero" in Bacolor und dreijährigen Privatstunden bei Herrn Prof. Juan Canlas bezog ich 1912 das „San Juan de Letran College", wo ich 1918 die Schlußprüfung mit der Bemerkung „ausgezeichnet" bestand. 1918 bis 1921 studierte ich Pharmazie an der Pharmazieschule der Universität der Philippinen in Manila, wo ich am 4. April 1921 den Grad eines Pharmazeutischen Chemikers (Ph. C.) erwarb. Juni 1921 bestand ich die pharmazeutische Staatsprüfung. 1921—23 studierte ich weiter an der Pharmazieschule und erwarb am 4. April 1923 den Grad eines „Bachelor of Science". Am 4. April 1925 bestand ich das Pharmazeutische Doktorexamen an der Pharmazeutischen Fakultät der Santo Thomas Universität in Manila mit der Bemerkung „ausgezeichnet". Am 15. Juni 1921 wurde ich zum Assistent der Chemie an der Philippinen-Universität ernannt, 1. Juli 1922 Assistent der Pharmazeutischen Abteilung, 15. April Assistent der Biochemie an der Medizinischen Fakultät, 1. April 1924 Dozent für Biochemie, 16. Juni 1924 Dozent für Pharmazeutische Chemie und August 1927 „Assistant-Professor" für Pharmazeutische Chemie. WS. 1927/28 begann ich mein Studium unter der Leitung von Geh. Rat Gadamer in Marburg. Wegen seines Hinscheidens setzte ich vom SS. 1928 bis zum WS. 1928/29 mein Studium bei Herrn Prof. Dr. F. v. Bruchhausen in Münster fort. Bis zum SS. 1929 war ich hier mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer in Deutschland waren:

in Marburg: Gadamer †, Claussen;

in Münster: v. Bruchhausen, Ott.